



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546216_0002

Aus dem Institut und Poliklinik für Nuklearmedizin

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. F. Wolf

Vergleichsuntersuchungen zwischen radioimmunologischen Serumtrypsin-Bestimmungen und Sekretin-Pankreozymin-Sondentests

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Richard Scheithauer

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof.Dr.W.Kersten

Referent: Prof.Dr.F.Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.1980

1.	Grundlagen	
1.1.	Physiologie des Pankreas	1
1.2.	Ätiologie der Pankreaserkrankungen	5
1.3.	Pathogenese der Pankreaserkrankungen	5
1.4.	Klassifizierung der Pankreaserkrankungen	8
2.	Eingeführte Funktionsuntersuchungen der Bauchspeicheldrüse	
2.1.	Diagnostik ohne Stimulation	10
2.2.	Diagnostik mit Stimulation	16
2.3.	Nuklearmedizinische Methoden	21
3.	Eigene Untersuchungen: Serumtrypsin-Bestimmung mit einem Radioimmunassay	
3.1.	Problemstellung	25
3.2.	Patientengut	25
3.3.	Untersuchungsablauf am Patienten	26
3.4.	Radioimmunassay: Methodik	26
3.5.	Ergebnisse	30
3.6.	Diskussion: Diagnostischer Wert des RIA Trypsin	33
3.7.	Orientierende Untersuchungen an Akutpatienten und im Duodenalsaft	40
3.8.	Zusammenfassung	42
4.	Literaturverzeichnis	44

1. Grundlagen

1.1, Physiologie des Pankreas

Das exokrine Pankreas läßt sich morphologisch und funktionell in zwei Strukturelemente trennen. Einerseits finden sich Gangepithelien, Schaltstückzellen und zentroazinäre Zellen, die Wasser und Ionen sezernieren (hydrokinetische Funktion), andererseits Azinuszellen, die die Verdauungsenzyme des Pankreas produzieren (ekbolische Funktion).

Das Pankreassekret ist farblos, transparent und enthält anorganische und organische Substanzen in wässriger Lösung. Sein pH-Wert liegt bei 8.7. Die ausgeschiedene Tagesmenge beträgt etwa 1.5 l (CREUTZFELD 1977). Das Pankreas enthält etwa 3 g sezernierbares Enzymprotein, wovon auf Stimulation 0.2 bis 0.5 g ausgeschüttet werden. Die Neubildungsrate liegt bei 2 bis 3 g pro Tag (RICK 1965). Nach KNOBLAUCH 1976 werden täglich 1.5 l Sekret von pH 7.6 bis 8.3 mit 40 g Pankreasenzymen sezerniert.

Das Pankreas wird symptomatisch durch die Nn. splanchnici und parasympatisch durch die beiden Nn. vagi autonom innerviert. Die genannten Nerven durchlaufen den Plexus coeliacus. Cholinergische Reize steigern die Sekretion quantitativ wie qualitativ. Der Sympatikus beeinflusst vorwiegend die Blutversorgung der Drüse und damit möglicherweise sekundär auch die Sekretion.

Von wesentlicher diagnostischer Bedeutung sind die beiden Pankreashormone Sekretin und Pankreozymin. Salzsäu-

re, die besonders nach Nahrungsaufnahme aus dem Magen ins Duodenum gelangt, setzt über einen Feedback-Mechanismus Sekretin aus der Mukosa des oberen Dünndarms, besonders des Duodenums frei. Das Hormon stimuliert die Wasser- und Bikarbonatproduktion des Pankreas. Zu Beginn der Stimulation kann die Ausschüttung von präformiertem Enzym beobachtet werden, weitere Stimulation bringt nur noch basale Enzymmengen. Die Wirkung des Sekretins wurde schon 1902 von BAYLISS und STARLING entdeckt und von LAGERLÖF 1942 in die Pankreasdiagnostik eingeführt. - Pankreozymin (HARPER und RAPER 1943) wird hauptsächlich von Eiweißprodukten und Fetten aus der Mukosa des Duodenums freigesetzt. Es steigert die Enzymsekretion des Pankreas, indem es die Zymogengranula der Azinuszellen in das Lumen entleert. Gleichzeitig steigert es auch die Enzymsynthese. Die verschiedenen Enzyme werden parallel sezerniert. Eine Fermentdissoziation im Pankreassekret ist schon ein Hinweis auf eine leichtgradige exokrine Pankreasinsuffizienz (AMMANN 1969). Pankreozymin hat auch einen gewissen hydrokinetischen Effekt. JORPES und MUTT 1966, 1970 zeigten, daß Pankreozymin identisch ist mit dem gallenblasen-kontrahierenden Cholezystokinin = CCK (IVY und OLDBERG 1928). FORELL 1965 fand, daß auch Galle, ins Duodenum eingebracht, eine ekbolische Wirkung auf das Pankreas hat. Pankreozymin zeigt am Magen einen gastrin-ähnlichen Effekt, wie umgekehrt Gastrin in geringem Masse die Pankreassekretion fördert. Seit BURTON 1960 ist Pankreozymin fester Bestandteil vieler Pankreasfunktionstests.

Von den Pankreasfermenten werden α -Amylase, Lipase und Prophospholipase aktiv sezerniert, wobei Lipase und Prophospholipase durch biochemische Transformation im Duodenum noch weitere Verstärkung erfahren. Trypsinogen wird im Duodenum durch Enterokinase und Autokatalyse aktiviert und ist dann seinerseits in der Lage, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase, Proelastase und Prophospholipase zu aktivieren bzw. zu verstärken (KNOBLAUCH 1976).

Um nicht der Autodigestion anheim zu fallen, verfügt das Pankreas über eine Reihe von Schutzmechanismen: Die Enzyme werden in den Azinuszellen als (inaktive) Zymogene synthetisiert und gespeichert. Im Pankreas und im Blut sind Inhibitoren gegen proteolytische Enzyme vorhanden. Das Drüsensekret wird kontinuierlich ins Duodenum abgeleitet, Mukopolysaccharide schützen das Gangepithel. Wichtigster Schutz ist die Unverdaubarkeit des unversehrten (!) Drüsenparenchyms. Trotzdem bleibt nach BECKER gültig:

"Nicht die Autodigestion, sondern die Nicht-Autodigestion ist das Besondere am Pankreas".

Etwa 99 % der Fermente werden ins Duodenum sezerniert, etwa 1 % geht physiologischerweise im Sinne der exokrinen-endokrinen Partition (JANOWITZ und HOLLANDER 1951) in die Lymphe und ins Blut über. Bei Obstruktion der abführenden Pankreasgänge und Änderung der Membranstabilität der Azinuszellen kommt es zu einem verstärkten Austritt der Enzyme in den Kreislauf, zur sogenannten Fermententgleisung. DOERR 1965 nannte diesen

Vorgang verstärkte Parapedese. Der Austritt von exokrinen Pankreasfermenten ins Blut gilt als exokrine Pankreasleistung.

Die Physiologie des Pankreas eröffnet ein großes Feld von denkbaren Untersuchungsmöglichkeiten der exokrinen Funktion. Die einfachsten Untersuchungen sind die Bestimmungen der Basalwerte der Enzyme im Serum, wenn diese frei und nicht inhibiert vorliegen; im Harn, wenn sie renal ausgeschieden werden und im Stuhl, wenn sie nicht der Autodigestion anheim fallen. Bei anderen Methoden wird das Pankreas direkt mit seinen Hormonen oder anderen Stoffen stimuliert; oder aber indirekt, z.B. mit definierter Nahrungsmittelzufuhr. Dabei wird die Enzymausschüttung in oben genannten Medien oder im Duodenalsaft kontrolliert. Bei Blutresorptionstests werden Substanzen oral gegeben, die erst nach enzymatischer Spaltung resorbiert werden können; diese werden dann im Serum gemessen. Erfolgreich versucht wurde auch die Gabe von spezifischen Substraten und Messung der Spaltprodukte. Die Nuklearmedizin eröffnete neue Bereiche: die "Sichtbarmachung" der Pankreasfunktion bei Enzymsynthese und Exkretion.

Die Literaturübersicht in Abschnitt 2 diskutiert eingeführte Methoden der exokrinen Pankreasdiagnostik wie auch neue, erfolgversprechende Verfahren, die derzeit noch nicht ausreichend klinisch erprobt sind.

1.2. Ätiologie der Pankreaserkrankungen

Als Ursachen der akuten, nicht rezidivierenden Pankreatitis kommen nach AMMANN 1974 vor allem folgende Faktoren in Frage: Infektion im Sinne einer Begleitpankreatitis; Abdominaltrauma und Abdominaloperation; Medikamente, besonders Steroide, Thiazide, Sulfonamide, Zytostatika; Gravidität; vaskuläre Geschehen wie Periarteriitis nodosa, Herzinfarkt; sowie alle im Folgenden beschriebenen.

Die wichtigsten auslösenden Faktoren der rezidivierenden akuten oder chronischen Pankreatitis sind Cholelithiasis, Alkohol, Hyperlipidämie, Hyperparathyreoidismus, papillen- und Gangobstruktion verschiedenster Genese, Kwashiorkor. Hereditäre Ursachen sind nachgewiesen (COMFORT 1952), allergische sind wahrscheinlich. In manchen Fällen kann kein auslösendes Moment gefunden werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in hochentwickelten Ländern die häufigkeitsmäßig wichtigsten Ursachen der Bauchspeicheldrüsenentzündung in zu viel und zu hochwertiger Nahrung wie im akuten und chronischen Alkoholabusus zu suchen sind (SARLES 1971).

1.3. Pathogenese der Pankreaserkrankungen

Das pathogenetische Prinzip aller Pankreatitisformen ist die Autolyse des Organs (CREUTZFELDT 1977), wobei die im Einzelnen ablaufenden Vorgänge teilweise ungeklärt sind. BLEYL 1975 beschreibt vier Faktorgruppen,

die die Pathomechanik der akuten Pankreatitis bestimmen:

- 1.) Gangobstruktion oder sonstiges Sekretionshindernis, das zur Retention von Bauchspeichel und damit zur Verdauung am falschen Ort führt;
- 2.) Sekretionsreiz (opulentes Mahl), der zur Bereitstellung und Ausschüttung hoher enzymatischer Aktivität führt;
- 3.) Aktivierung der Speichelfermente am falschen Ort, nämlich in der Drüse selbst;
- 4.) Schädigung des Eigenstoffwechsels der Azinusepithelien durch allgemeine oder lokale Stoffwechselstörungen mit oder ohne Hypoxie.

Die Pankreasenzyme vermögen gesundes, vitales Zelleiweiß nicht zu verdauen.

Die akute reversible Pankreatitis heilt ad integrum oder zumindest ohne nachweisbare functio laesa aus. Eine Komplikation stellt die Ausbildung einer Pseudozyste dar, die wachsen und ins Narbengewebe eindringen kann (PHILLIP 1976). Das pathologisch-anatomische Merkmal der chronischen Pankreatitis ist nach BECKER 1977 in der charakteristischen Nekrose und dem fortschreitenden Parenchymuntergang zu sehen. Die Veränderungen können dabei fokal, segmentär oder diffus auftreten. Zu Beginn der meist alkohol-induzierten primär chronischen Pankreatitis führt die Sekretion übersättigter Proteine zur Ausfällung von Proteinplaques und Obstruktion der kleinsten Gänge. Die resultierende Druckerhöhung ist die typisch Voraussetzung zur Entstehung eines Speichelödems, das bei zusätzlicher Schädigung, zum Bei-

spiel durch den direkt toxischen Alkohol, zur Pankreasnekrose führen kann. Durch Narbenzug auf das Nachbargewebe kann sich der gleiche Vorgang wiederholen und progredienten Parenchymuntergang verursachen. Die Proteinplaques können kalzifizieren und röntgenologisch sichtbar werden (PHILIPP 1976).

Das Speichelödem allein löst eine regelmäßige Fermententgleisung aus, verursacht aber wegen des hohen Inhibitorgehalts des Pankreas gegen Proteinasen noch keine akute tryptische Pankreatitis (BLEYL 1975). Daß überwiegend Trypsin für die Autolyse der Drüse verantwortlich ist, wie bisher angenommen, wurde in letzter Zeit angezweifelt. Wahrscheinlicher ist, daß die Phospholipase A eine besondere Rolle in der Pathogenese spielt. Dieses Enzym wird durch kleinste Mengen Trypsin oder Gallensäure aktiviert und setzt dann aus Lezithin (in Galle und allen Zellmembranen vorhanden) das hochtoxische Lysolezithin frei. Mit diesem Stoff läßt sich experimentell eine schwere Pankreasnekrose erzeugen (CREUTZFELD 1977). Diese Erkenntnis stellt die Annahme von Gallereflux und duodenalem Reflux (CREUTZFELDT 1970) als eine der Ursachen der Pankreatitis in den Vordergrund. - Der hypothetische Proteinasen-Aktivierungsfaktor Zytokinasen (CREUTZFELDT 1970) ist bisher nicht hinreichend belegt (BODE 1978).

Ob eine chronische Pankreatitis in der Regel in ein Pankreaskarzinom übergeht ist letztendlich nicht entschieden. Sicher ist, daß "kein Pankreaskarzinom ohne Pankreatitis" (BECKER 1976): Zum einen klemmt der Tumor exkretorische Gänge ab und führt zur Pankreatitis, zum anderen ist es oft schwierig, aus der Histologie zu entscheiden, ob es sich schon um ein Karzinom handelt oder noch um einen

benignen Gewebsumbau (BECKER 1977).

Hinter allen Beschwerden und Erkrankungen des exkretorischen Pankreas steht die schwere und schwerwiegende ärztliche Aufgabe der Früherkennung des Pankreaskarzinoms.

Leider ist keine der in Abschnitt 2 beschriebenen, derzeit verfügbaren Untersuchungsmethoden in der Lage, das Pankreaskarzinom sicher zu erkennen. Auch mit Hilfe weiterer Methoden wie Radiologie, Sonographie und ERCP mit Zytologie bleibt die sichere Früherkennung des Pankreaskarzinoms ein ungelöstes Problem.

1.4. Klassifizierung der Pankreaserkrankungen

Eine Einteilung akuter und chronisch entzündlicher Veränderungen des Pankreas ist bei der Vielfalt der Erscheinungsformen der Erkrankung nach wie vor schwierig: Es ergeben sich erhebliche Überschneidungen, je nachdem man den klinischen Aspekt, den Krankheitsverlauf, ätiologische Faktoren oder morphologische Kriterien in den Vordergrund stellt (BODE 1978). Die derzeit gebräuchlichste Einteilung ist eine Modifizierung (AMMAN 1968) der Marseiller Definitionen von 1962. Dabei werden vier Verlaufsformen beschrieben.

1. Akute (reversible) Formen

Kennzeichnend für die a) akute bzw. die b) akute rezidivierende Pankreatitis sind die kurz dauernden Schmerzattacken jeweils mit Fermententgleisung. Die exokrine und endokrine Pankreasfunktion kann vorübergehend mäßig eingeschränkt sein. Nach Entfernung der Noxe ergibt sich eine weitgehende Ausheilung mit Normalisierung der klinischen und biochemischen Befunde.

2. Chronische (progrediente) Formen

Die c) chronisch rezidivierende Pankreatitis zeichnet sich durch wiederholte akute Schübe mit Schmerzattacken und Fermententgleisung aus. Es kommt zu einer fortschreitenden Zerstörung des Organs, auch nach Entfernung der Noxe. Die Unterscheidung zur akut rezidivierenden Pankreatitis läßt sich nur retrospektiv treffen, wenn eine Verkalkung oder im schmerzfreien Intervall eine exokrine Funktionseinschränkung nachgewiesen werden kann (AMMANN 1974). Bei der d) primär chronischen Pankreatitis kommt es ohne akute Schmerzattacken und auffällige Laborbefunde zu einem progressiven Organumbau, der nach Jahren zu exokriner und manchmal auch endokriner Pankreasinsuffizienz führt.

Der akute Schub einer chronischen Pankreatitis und die akute Pankreatitis sind weder klinisch noch laborchemisch zu unterscheiden. Dennoch zeigen die gewissenhaften Studien von AMMANN 1974, daß letztere nur selten in eine chronische Form übergeht. Die Diagnose chronische oder akute Pankreatitis ist von ganz entscheidender prognostischer Bedeutung.

2. Eingeführte Funktionsuntersuchungen der Bauchspeicheldrüse

2.1. Diagnostik ohne Stimulation

2.1.1. Im Serum

2.1.1.1. Serumamylase

Die beim Gesunden im Serum vorkommende Amylaseaktivität ist zum größten Teil extrapancreatischen Ursprungs. Die Aktivität sinkt nach Pankreatektomie nur wenig (AMMANN 1969), niedrige Amylasewerte haben daher kaum Bezug auf Pankreaserkrankungen. Es sind bisher acht Isoenzyme nachgewiesen, die aus dem Pankreas, den Speicheldrüsen und in geringen Aktivitäten auch aus der Dünndarmschleimhaut, der Brustdrüse und dem Eileiterepithel kommen (RICK 1976). Durch Gel-Elektrophorese (SPIKERMANN 1974) oder Säulen-Chromatographie (FRIDHANDLER 1974) gelingt die Auftrennung. Für die Routinediagnostik spielt jedoch bisher nur die Bestimmung der Gesamtaktivität eine Rolle.

Die große Zahl der Methoden, die in der Literatur zur Bestimmung der Amylaseaktivität beschrieben wurden, spricht dafür, daß bisher kein in jeder Hinsicht befriedigendes Verfahren ausgearbeitet werden konnte (RICK 1976). Drei grundlegende Bestimmungsmethoden mit vielen Modifikationen stehen im Vordergrund: Die Jod-Stärke Reaktion, Reduktionsbestimmungen und Reaktionen mit chromogenen Substraten. Hinsichtlich der Literatur sei auf GOWENLOCK 1977 verwiesen.

Trotz aller Vorbehalte bezüglich der Eindeutigkeit der Ergebnisse dürfte die Serumamylase-Bestimmung weiterhin

die häufigste Laboruntersuchung bei Verdacht auf eine Pankreasaffektion sein.

Eine Hyperamylasämie tritt regelmäßig bei akuter Pankreatitis oder dem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis auf, wenn das Pankreas noch nicht völlig ausgebrannt ist. Bei schon ausgedehnter Zerstörung des Parenchyms oder bei einer langsam wirkenden Noxe ist der Übertritt von Enzymen ins Blut unwahrscheinlich (AMMANN 1968). Die Hyperamylasämie besteht oft nur 2-4 Tage. Eine rasche Remission der Werte kann Genesung aber auch Pankreasnekrose bedeuten. Anhaltend hohe Serumamylase-Spiegel oder ein Anstieg nach Besserung sind verdächtig auf Pseudozysten. Tumoren werden nur wirksam, wenn sie mit Gangobstruktion einhergehen. Das Ausmaß der Fermententgleisung gestattet keine sicheren Rückschlüsse auf Art, Schwere und Ausmaß der Pankreasschädigung. Auch eine ganze Reihe von extrapankreatitischen Ursachen führt zu Hyperamylasämie: Papillen- oder Gangobstruktion z.B. durch Gallensteine, Tumoren oder Morphinwirkung, Ulkusperforation, Ileus, Mesenterialinfarkt, Tubenruptur, Nahtinsuffizienz nach Magen- und Darmoperationen, Niereninsuffizienz, Makroamylasämie.

2.1.1.2. Serumlipase-Bestimmung

Die Bestimmung der Serumlipase kann wegen der höheren Spezifität im Vergleich zur Amylase sinnvoll sein. Bei Pankreasschädigung zeigt sich ein stärkerer Anstieg und ein langsamerer Abfall zur Norm als bei Amylase (SCHULTIS 1969).

Im Harn ist die Lipase allerdings nicht bestimmbar.

Frühere Bestimmungsmethoden wie die nach CHERRY und CRANDALL 1932 benötigen Inkubationszeiten von bis zu 24 Stunden und

waren zudem unempfindlich. Später entwickelte colorimetrische und fluorimetrische Methoden sind wahrscheinlich unspezifisch (GOWENLOCK 1977). RICK 1970 fand als einzig spezifisches Substrat Triolein. Zur Bestimmung der Lipaseaktivität dient ein Test, bei dem die durch das Enzym freigesetzten Fettsäuren kontinuierlich titriert werden (RICK 1968). Für die Notfalldiagnostik konnte ein Schnelltest entwickelt werden, der auf die Verfärbung von m-Kresolpurpur durch freigesetzte Fettsäuren beruht (RICK 1976). Pankreasgesunde haben im Mittel eine Lipaseaktivität von 60 U/l (23-162). Patienten mit akuter Pankreatitis 4100 U/l (1050-28.000); das bedeutet eine Erhöhung auf das 70-fache (RICK 1976).

2.1.1.3. Serumtrypsin-Bestimmung

Die enzymatische Serumtrypsin-Aktivität ist an α_2 -Makroglobulin gebunden. Die Bedeutung dieser Tatsache ist noch nicht ganz klar (GOWENLOCK 1977), doch konnte HAVERBACK 1962 zeigen, daß die Trypsinaktivität in Anwesenheit von α_2 -Makroglobulin nicht vollständig durch den Trypsininhibitor Trasylol geblockt werden kann. Die Bindung an Makroglobulin verhindert auch die glomeruläre Filtration des Trypsins (ROMERO 1972). Die Serumtrypsin-Bestimmung ist bis heute unüblich, da der enzymatischen Trypsinaktivität eine im Einzelfall kaum faßbare Inhibitorkapazität gegenübersteht, die hauptsächlich im α_1 -Antitrypsin (ATT) der α_1 -Globulinfraction liegt. 1 ml Blut enthält genug Inhibitor, um 900 mg kristallisiertes Trypsin zu neutralisieren (DYCE 1960). Die Inhibitorkapazität des Serums ändert sich pankreasunspezifisch bei Entzündungen und Tumoren (BOSSECKERT 1971) und verändert vermutlich auch die enzy-

matisch bestimmbare Trypsinaktivität. Das zweite große Problem ist die Substratspezifität der Bestimmungsmethoden. Die Endopeptidase Trypsin hydrolysiert bei einem pH-Optimum von 7.8 Proteine zu Peptiden. Der Angriffspunkt ist das C-terminale Ende der Aminosäuren Arginin und Lysin. Die Fähigkeit, auch Ester und Amidverbindungen dieser Aminosäuren zu spalten, wird zur Bestimmung benutzt (BECK 1973). Aber auch Thrombin, Plasmin, Kallikrein, die Koagulationsfaktoren X und XI und andere Stoffe haben proteolytische Aktivität gegen die verwendeten Substrate BAEE, ATEE und TAME (GOWENLOCK 1977). GULLICK 1972 zeigte, daß lediglich die nach NARDI 1958 modifizierte Bestimmungsmethode (GULLICK 1963) mit N-Benzoyl-L-Arginin Amid BAA spezifisch ist.

GULLICK 1973 fand als Mittelwert 23 ± 3 nM/ml/h Trypsin im Serum von Normalprobanden und 120 ± 9 bei akuter Pankreatitis. 1976 entwickelten TEMLER und FELBER einen Radioimmunassay für Trypsin. Möglichkeiten dieser neuen Methode sollen in Abschnitt 3 dieser Arbeit untersucht werden.

2.1.2. Im Harn

2.1.2.1. Harnamylase-Bestimmung

Nach Aussage vieler Autoren ist die Bestimmung der Harnamylase-Aktivität zur Diagnostik der akuten Pankreatitis besser geeignet als die der Serumamylase. Bei chronischer Pankreatitis sind beide Bestimmungen wertlos. Bei akuter Pankreatitis ist die Clearance der Amylase deutlich er-

hört, so daß die Aktivität im Harn stärker ansteigt als im Serum (LEVITT 1969). Zudem ist die Harnamylase noch mehrere Tage nach Normalisierung der Serumamylase erhöht (SAXON 1957). Patienten mit akuter Pankreatitis zeigen bei Klinikaufnahme meist eine Erhöhung der Harnamylase auf mehr als das 10-fache. Niereninsuffizienz und Makroamylasämie verursachen keine Fehler. Die Untersuchung des Spontanharns besitzt den gleichen Wert wie die des Sammelharns (RICK 1976).

2.1.2.2. Amylase/Kreatinin-Clearance

LEVITT 1969 fand, daß die renale Clearance von Amylase bei akuter Pankreatitis bis auf das Mehrfache des Normalwertes steigt. Um die Nierenfunktion zu berücksichtigen, setzt er die Amylase-Clearance in Relation zur Kreatinin-Clearance. WARSHAW 1975 fand in einer gründlichen Studie einen regelmäßigen und signifikanten Anstieg des Clearance-Verhältnisses bei akuter Pankreatitis und nur dieser. Patienten mit Hyperamylasämie aus anderen abdominalen Ursachen oder mit Parotitis hatten keinen Anstieg dieses Quotienten. LEVINE 1975 wies auch bei Patienten mit Ketoazidose oder Verbrennungen ein erhöhtes Clearance-Verhältnis nach, unabhängig vom Serumamylase-Spiegel. Die Ursache der erhöhten renalen Amylase-Clearance bei akuter Pankreatitis ist noch nicht geklärt (LESSER 1975). Möglicherweise wird die Isoamylase pankreatischen Ursprungs schneller eliminiert als die anderer Genese (DUANE 1972). Die beschriebene Methode eignet sich besonders, um die Differentialdiagnose Gallensteine mit oder ohne Pankreasaffektion zu stellen (LESSER 1975).

2.1.3. Im Stuhl

2.1.3.1. Stuhlgewicht

Der durchschnittliche Tagesstuhl wiegt 125 g. Werte von über 300 g/d sind nach CREUTZFELDT 1964 verdächtig auf Malassimilation. Nimmt ein solch hohes Tagesstuhlgewicht unter Therapie mit Pankreasfermenten ab, so ist das als Hinweis auf exokrine Pankreasinsuffizienz zu werten.

2.1.3.2. Stuhlfett-Bestimmung

Die Fettausscheidung des Gesunden beträgt im Mittel 4 g/d. Werte über 7 g/d im Sammelstuhl mehrerer Tage und bei definierter Fettzufuhr gelten als pathologisch (DORNBERGER 1948). Steatorrhoe tritt auch aus nicht-pankreatogener Ursache einer Malassimilation auf. MARKS 1963 fand nur bei 26 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis pathologische Fettwerte. Nicht einmal bei 75 %-iger Pankreasresektion tritt regelmäßig Steatorrhoe auf (KALSER 1968). Die Bestimmung ist zur Kontrolle bei oraler Enzymsubstitution geeignet.

2.1.3.3. Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl

Das Enzym stammt fast ausschließlich aus dem Pankreas, die zur Bestimmung verwendeten Substrate sind spezifisch. HAVERBACK 1963 beschrieb eine verminderte Chymotrypsin-Aktivität im Stuhl von Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz. SCHNEIDER 1974 und DÜRR 1976 untersuchten die diagnostische Wertigkeit. Dabei erzielten sie eine hohe Trefferquote bei ausgeprägter Insuffizienz, aber nur unsichere Ergebnisse bei leichter Insuffizienz, jeweils bezogen auf parallel durchgeführte Sekretin-Pankreozymin-Tests. Die beschriebene Methode eignet sich gut als

Screeningtest, zumal für diesen Zweck eine Einzelstuhlprobe ausreichend ist (DÜRR 1976).

2.2. Diagnostik mit Stimulation

2.2.1. Im Serum: sog. Provokationstests

Bei Pankreasstimulation durch Sekretin und/oder Pankreozymin kann man eine Fermententgleisung erzeugen und dabei den Serumenzym-Spiegel (CREUTZFELDT 1977) wie die Harnamylase (KIRSHEN 1965) verfolgen. Stimuliert man submaximal, so steigen beim Gesunden die Serumenzyme nur wenig an (BURTON 1960). Liegt jedoch eine partielle oder totale Obstruktion großer oder kleiner Pankreasgänge vor, so ergibt sich infolge der Regurgitation bei verstärktem Sekretstau eine abnorme Elevation. Ferner bewirkt Sekretin bei schon entzündeten Azinuszellen einen weiteren Permeabilitätsanstieg (SUN 1960). Maximale Stimulation führt auch bei gesunden Patienten zu deutlichem Enzymanstieg (VAN DER HOEDEN 1973). Die Ergebnisse der Provokationstests von SUN 1960, BURTON 1960 und anderen waren, vermutlich wegen unzureichender Enzymbestimmungsmethoden und der nicht eindeutigen Ergebnisse, letztlich nicht ermutigend. CREUTZFELDT 1970 meinte als Resümee von Literatur- und eigenen Studien, die Provokationstests seien von nur geringer Bedeutung in der Pankreasdiagnostik.

Die Ergebnisse und Deutungen der Provokationstests, die GULLICK 1973 durchführte, waren dagegen durchaus ermutigend. Die Arbeit erscheint richtungsweisend und soll daher ausführlich besprochen werden. Es wurde mit jeweils

einer Einheit Sekretin und Pankreozymin (KAROLINSKA INSTITUTET, Stockholm) pro kg Körpergewicht i.v. stimuliert. Zur Enzymbestimmung wurden folgende Methoden verwendet: Für Lipase: TIETZ 1966 mit Triolein. Für Amylase: BRAY 1957 nach Wohlgemut. Für Trypsin: GULLICK 1963 nach NARDI 1958 mit BAA. Die Resultate wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit fremden Untersuchungen wie auch zur besseren Anschaulichkeit der eigenen Zahlenwerte in Einheiten der Standardabweichung, bezogen auf die Basalwerte, ausgedrückt (1 U = 1 Standardabweichung; GULLICK 1972). Die Basalwerte für Lipase, Amylase und Trypsin (diese Reihenfolge wird beibehalten) sind somit 0/0/0 U. Normalpatienten zeigten bei Stimulation eine Elevation auf 2.0/1.1/1.6 U. Patienten mit latenter Erkrankung hatten 7.5/4.6/4.2 U, solche mit manifester Erkrankung 11.0/8.1/4.8 U, jeweils nach Stimulation. Akute Pankreatitis ergab spontan eine Elevation auf 19.0/10.8/4.6 U. Im Endstadium der chronischen Pankreatitis ergaben sich nach Stimulation nur noch Werte von 0.0/0.7/1.0 U. Aus diesen Ergebnissen wie aus pathologischen und pathophysiologischen Erwägungen kam GULLICK zu folgenden Schlüssen:

Das Maximum an Elevation ergibt sich, wenn sich Sekretion und Obstruktion die Waage halten. Das gesunde, obstruktionsfreie Pankreas zeigt bei maximaler Stimulation nur minimale Werte. Ebenso zeigt das stark obstruierte, ausgebrannte Pankreas mit nurmehr geringer Sekretionsleistung eine minimale Elevation. Erstellt man hypothetisch ein Koordinatensystem mit der Elevation als Ordinate und

der Obstruktion (relativiert von 0 bis 1) bzw. der Sekretionsleistung (relativiert von 1 bis 0 (!)) als Abszisse, so ergibt sich, wiederum hypothetisch, eine Gauß'sche Kurve. Man kann nun drei Krankheitsgrade einzeichnen: normal = minimale Elevation, akut = maximale Elevation, ausgebrannt = minimale Elevation. Dazwischen liegende Krankheitsgrade liegen analog zwischen den Maxima auf dem einen oder anderen Schenkel der Kurve. Sollte sich die Wichtung der klinisch-pathologischen Parameter in Bezug auf die Elevation als nicht ganz richtig erweisen, so verlöre zwar die Kurve ihren idealen Verlauf, nicht aber die Hypothese ihre Gültigkeit.

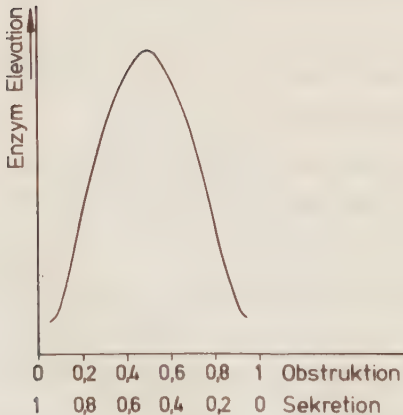


Abb. 2.2.1.
Beziehung zwischen Blut-
enzym Spiegel und Obstruk-
tion/Sekretion
(nach GULLICK 1973)

2.2.2. Im Duodenalsaft

2.2.2.1. Sekretin-Pankreozymin-Test (SP-Test)

Der Sekretin-Pankreozymin-Test gilt als die derzeit sicherste Methode zur Bestimmung der exokrinen Pankreasleistung, so daß er bei der Erprobung neuer Untersuchungsmethoden meist als Bezugsgröße herangezogen wird. Der Test zeigt bereits auffällige Werte, wenn ca. 50 % des Pankreasgewebes umgebaut sind (AMMANN 1969). Bei leichtgradiger exokriner Insuffizienz tritt gelegentlich eine Enzymdissoziation auf. Bei akuter Pankreatitis ist der Test nicht anzuwenden, der Entzündungsprozess könnte weiter angeheizt werden. Die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse ist gut (TYMPNER 1974 a), es besteht keine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit (ROSENBERG 1966, TYMPNER 1975 a).

DOMSCHKE 1976 stellt das vom Europäischen Pankreas-Club vereinheitlichte Testverfahren wie folgt dar. Das Pankreassekret wird mit einer Lagerlöf-Sonde in drei Phasen gewonnen:

- a) Unter Basalbedingungen (30-Minuten-Periode; das Basalsekret wird verworfen), dann
- b) unter Sekretin-Stimulation (60-Minuten-Periode; 1 CU Sekretin/kg KG i.v.) und anschließend
- c) unter Sekretin plus Pankreozymin Stimulation (jeweils 1 CU/kg KG, über 1 Stunde i.v. infundiert).

Im allgemeinen kann das anfallende Sekret nicht vollständig gewonnen werden. Zur Volumenverlustkorrektur wird kontinuierlich eine definierte Menge ⁵⁸Co-Vitamin B 12 ins Duodenum instilliert und zusammen mit dem Pankreassekret wieder aspiriert. Aus der ⁵⁸Co-Aktivität des Aspirats wird

die Wiederfindungsrate berechnet (LAGERLÖF 1967). Alternativ ist die Verwendung einer Bartelheimer Sonde möglich, die das die Papilla Vateri enthaltende Duodenalsegment abschottet.

Als Parameter der Pankreasfunktion werden im Sekretin-stimulierten Pankreassekret die Bikarbonatproduktion und im Sekretin-Pankreozymin-stimulierten Sekret der Output von Trypsin, Chymotrypsin, Amylase und Lipase und zusätzlich der Gesamteiweißgehalt bestimmt. Bilirubinbestimmungen lassen die Kontamination des Duodenalsaftes mit Galle abschätzen.

2.2.2.2. Lundh-Test

Der Lundh-Test (LUNDH 1962) mißt die Trypsinkonzentration im Duodenalsaft nach Gabe einer definierten Testmahlzeit. Geringe Trypsinkonzentration spricht für eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Tumoren können entgegen Lundh's Auffassung mit diesem Test nicht diagnostiziert werden (WORNING 1967). WALLER 1975 fand eine sehr gute Korrelation mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test; dabei sei der Lundh-Test leichter anwendbar. BECK 1976 weist auf mögliche Falschergebnisse bei Patienten mit diffuser Schleimhauterkrankung des Duodenums hin: Der Test hängt von der Freigabe der pankreasstimulierenden Hormone ab.

2.2.3. Im Stuhl

2.2.3.1. Chymotrypsin nach Sekretin-Pankreozymin-Stimulation
SALE 1974 stimulierte Patienten entsprechend dem Sekretin-Pankreozymin-Test und bestimmte den fäkalen Trypsin- und Chymotrypsin-Output. Zur Kontrolle führte er später

einen Sekretin-Pankreozymin-Test durch. Die Ergebnisse der Chymotrypsinbestimmung zeigten eine gute Korrelation mit dem SP-Test; die Trypsinbestimmung erwies sich als wenig aussagekräftig. Im Gegensatz zum Sekretin-Pankreozymin-Test ist bei der hier beschriebenen Untersuchung eine Duodenalsondierung überflüssig und der Zeitaufwand minimal.

2.2.3.2. Substratspaltung

N-Benzoyl-L-Tyrosyl-Para-Aminobenzoessäure (BT-PABA), ein Peptid, wird im Dünndarm spezifisch durch Chymotrypsin gespalten. Das dabei abgetrennte PABA wird aus dem Darm resorbiert und im Urin ausgeschieden. KAYASSEH 1976 entwickelte daraus folgenden Test: der nüchterne Proband erhält 1 g BT-PABA mit einer Lundh-Testmahlzeit. Danach wird der Urin über 6 Stunden gesammelt und der PABA-Gehalt bestimmt. Die Ergebnisse korrelieren gut mit den zur Kontrolle durchgeführten Lundh-Test.

2.3. Nuklearmedizinische Methoden

2.3.1. Szintigraphie mit ^{75}Se -Methionin

Das exokrine Pankreas wird durch Pankreashormone oder durch eine proteinreiche Mahlzeit, z.B. nach LUNDH 1962, stimuliert. Nach Gabe von $3\text{ }\mu\text{Ci }^{75}\text{Se-Methionin}$ pro kg KG i.v. wird der Einbau der markierten Aminosäure in die Pankreasfermente durch Sequenzszintigraphie über 1-2 Stunden verfolgt. Es erscheint ein signifikanter Anteil des injizierten ^{75}Se , in verschiedene Enzyme eingebaut, im Pankreas. Die Leberaktivität sollte durch Doppelnuklidtechnik (z.B. mit $^{99\text{m}}\text{Tc-Schwefelkolloid}$) und Techniken der

elektronischen Datenverarbeitung subtrahiert werden (HUNDESHAGEN 1978). Akute Pankreatitis führt zu stark vermindertem Einbau des markierten Methionins in die Bauchspeicheldrüse und zu heterotopen, intestinalen Radioaktivitätsanreicherungen (HÖR 1978). Chronische Pankreatitis bewirkt eine aufgelockerte Speicherung im vergrößerten oder verkleinerten Organ. Tumoren und Pseudozysten führen zu lokalisierten Speicherdefekten, raumfordernde Prozesse werden erst ab 2-3 cm Größe sichtbar (ZUM WINKEL 1975). Allein aufgrund eines pathologischen Szintigramms ist die Differentialdiagnose der Pankreaserkrankung in der Regel nicht möglich. Ein Viertel der Untersuchungen sind nicht auswertbar, beispielsweise weil sich das Organ gar nicht darstellt (GOWENLOCK 1977). Die Untersuchung ist leicht durchzuführen, bedingt aber eine relativ hohe Strahlenbelastung des Patienten.

2.3.2. Dynamische Funktionsstudie mit ^{75}Se -Methionin

Es werden $3\text{ }\mu\text{Ci } ^{75}\text{Se}$ -Methionin pro kg KG i.v. verabreicht und durch Funktionsszintigraphie Zeitaktivitätskurven über geeigneten "regions of interest" erstellt. Parameter für die exokrine Pankreasleistung sind die Geschwindigkeit des Aktivitätsanstieges, die Höhe des Plateaus und die reaktive Abnahme der Aktivität auf Sekretin-Pankreozymin-Gabe. GORYIA 1975 fand bei einem kleinen Patientenkollektiv eine gute Übereinstimmung mit dem herkömmlichen Sekretin-Pankreozymin-Test.

2.3.3. Radioselenbestimmung im Duodenalaspirat

YOUNGS 1971 gab seinen Probanden eine Lundh-Testmahlzeit und 10 Minuten später $0.3 \mu\text{Ci } ^{75}\text{Se-Methionin}$ pro kg KG i.v.. Über eine Duodenalsonde wurde Pankreassekret in 30-Minuten-Portionen über einen Zeitraum von 150 Minuten gewonnen. Die gemessene Radioselen-Aktivität im Duodenal-aspirat zeigte eine gute Korrelation mit der parallel dazu bestimmten enzymatischen Aktivität des Trypsins. Entsprechend war eine Unterscheidung zwischen Normalprobanden und solchen mit anderweitig nachgewiesener exokriner Pankreasinsuffizienz möglich.

2.3.4. Fettabsorptionsbestimmung mit Radionukliden

STANLEY und THANNHAUSER 1949 versuchten eine Stuhlfettbestimmung unter Verwendung von $^{131}\text{J-Triolein}$. Gemessen wird, wieviel Prozent der verabreichten Radioaktivität im 4-Tage-Sammelstuhl ausgeschieden werden. Die Exaktheit dieser raschen und eleganten Methode ist wegen der nicht vorhersehbaren Abspaltung und Resorption des Markierungsisotops im Einzelfall der herkömmlichen chemischen Stuhlfettbestimmung unterlegen, als Screening-Test auf Steatorrhoe (CREUTZFELDT 1964) und zur Kontrolle oraler Enzymsubstitution ausreichend.

KAPLAN 1958 versuchte, durch einen Vergleich der Resorption von Neutralfett ($^{131}\text{J-Triolein-Neutralfette}$ müssen vor der Resorption durch Pankreasfermente gespalten werden) und Fettsäuren ($^{131}\text{J-Ölsäure-Fettsäuren}$ werden von Pankreasfermenten nicht verändert) eine Differenzierung von pankreatogener Maldigestion und intestinaler Malabsorption zu erreichen. Der Test hat sich nicht bewährt,

weil zur Resorption von Fettsäuren Monoglyceride notwendig sind und zu deren Entstehung Pankreaslipase (HOFMANN 1962).

2.3.5. $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalationstest

Eine andere Möglichkeit zum Nachweis einer Malassimilation ist der $^{14}\text{CO}_2$ -Exhalationstest (SCHWABE 1962). FRITSCH 1976 fand bei folgendem Vorgehen gute Übereinstimmung mit Stuhl-fettbestimmungen:

5 μCi Glycerin- ^{14}C -Tripalmitat werden zusammen mit einer Testmahlzeit oral gegeben. Das verstoffwechselte ^{14}C wird als $^{14}\text{CO}_2$ aus der Atemluft des Patienten mit einem Absorbens aufgefangen und in 60-Minuten-Portionen gemessen. Die Untersuchungszeit beträgt 4-7 Stunden. Die gemessene Aktivität wird in Prozent der zugeführten Gesamtaktivität angegeben und graphisch dargestellt. Die Fläche unter der Kurve dient als Untersuchungsergebnis.

Zur nuklearmedizinischen Pankreasdiagnostik siehe auch WOLF 1979 und KRÖNERT, WOLF 1972.

3. Eigene Untersuchungen: Serumtrypsin-Bestimmung mit einem Radioimmunassay

3.1. Problemstellung

Die Trypsinbestimmung im Serum ist als ein Parameter der Pankreasdiagnostik in der Literatur gut beschrieben (SCHWERT 1955, PREISER 1975). Bei herkömmlichen, enzymatischen Methoden konnten die Schwierigkeiten hinsichtlich der Spezifität der Substrate und die Probleme der Beeinflussung durch Inhibitoren nicht zufriedenstellend gelöst werden. Neue Perspektiven ergaben sich aus der Entwicklung eines Radioimmunoassays für Trypsin durch TEMPLER und FELBER 1976. Die vorgelegte Arbeit will die klinische Anwendbarkeit dieser neuen Technik untersuchen. Dazu wurden parallel zu einem Sekretin-Pankreozymintest die Serumamylase und das Serumtrypsin bestimmt, letzteres mit einem noch nicht im Handel befindlichen RIA⁺. Neben der oben genannten, im Folgenden ausführlich besprochenen Untersuchung, wurden zur Orientierung Serumproben von Patienten mit Zustand nach akuter Pankreatitis sowie Duodenalsaftproben bestimmt.

3.2. Patientengut

Untersucht wurden 29 Patienten der hiesigen Medizinischen Klinik, bei denen aufgrund des klinischen Bildes und/oder der Anamnese der Verdacht auf eine Pankreasinsuffizienz bestand. Ein Patient (Nr. 2, identisch mit Nr. 23) wurde im Abstand von 7 Monaten, ein weiterer (Nr. 17, identisch

⁺Hoechst AG, Behring Institute, Milton Keynes, UK

mit Nr. 18) im Abstand von einem Tag ein zweites Mal untersucht.

3.3. Untersuchungsablauf am Patienten

Bei allen Patienten wurde im Pankreaslabor der hiesigen Medizinischen Klinik ein Sekretin-Pankreozymin-Test (2.2.2.1.) durchgeführt. Parallel dazu wurden zu folgenden Zeitpunkten Blutproben abgenommen: ein- oder zweimal basal: 1, 5, 10, 20, 40 und 60 Minuten nach Sekretin i.v.; 1, 5, 10, 20, 40 und 60 min nach Anlegen der Sekretin-Pankreozymin-Infusion. Die Proben nach einer Minute wurden im Verlauf der Untersuchungen weggelassen, weil sie nicht immer rechtzeitig abgenommen werden konnten und zudem keinen Aussagewert besaßen. Die Proben eines Patienten wurden gesammelt und nach Abschluß der Untersuchung zentrifugiert. Die Lagerung der Seren erfolgte bei -20°C . Einmal aufgetaute Seren wurden nicht wieder eingefroren. Im Serum wurde die Amylase durch das Zentrallabor und das Trypsin durch den Verfasser radioimmunologisch bestimmt.

3.4. Radioimmunoassay: Methodik

3.4.1. Grundlagen

Die Methode beruht auf der Konkurrenz von unmarkiertem Trypsin der Probe mit ^{125}J -markiertem Trypsin (sog. Tracer) um die "binding site" des spezifischen Antikörpers. Das Trypsin der Probe bzw. der Tracer bilden mit dem Antikörper des Antiserums einen Antigen-Antikörper-Komplex, der durch einen zweiten Antikörper zur Präzipitation gebracht wird. Der Anteil des Tracers im Prä-

zipitat steht in indirekter Beziehung zu der zu bestimmten Trypsinmenge der Probe. Die Auswertung erfolgt anhand mitgeführter Standards.

3.4.2. Standardisierung

Derzeit existiert keine international anerkannte Einheit für die Trypsinkonzentration im Serum. Die Ergebnisse werden daher gemäß dem Hersteller des Kits in ng Behring Institute Trypsin (BIT) pro ml Serum angegeben.

Die Referenzstandards der Kits wurden aus einer nicht vollständig gereinigten Fraktion von menschlichem Pankreasgewebe gewonnen und durch Vergleich mit einem gereinigten Primärstandard bestimmt.

3.4.3. Spezifität und Inhibition

Das gereinigte Enzym des Primärstandards diente auch zur Erzeugung von monospezifischem Trypsin für den Tracer. Die immunologische Reaktion des Antiserums mit Trypsin wird von den meisten Inhibitoren einschließlich Trasylol, Antagosan, Diisopropylfluorophosphat und α_1 -Antitrypsin nicht beeinflusst. Lediglich α_2 -Makroglobulin zeigt eine leichte Kompetition an der "binding site" des Antikörpers. Mit Trypsinogen besteht eine vollständige Kreuzreaktion. Der Kit ist somit spezifisch für Trypsin und Trypsinogen.

3.4.4. Durchführung des RIA

Alle Substanzen des Kits sind durch Gefriertrocknung lyophilisiert. Zu Arbeitsbeginn müssen sie in definierten Mengen destillierten Wassers aufgelöst werden.

Der Kit enthält:

- a) Referenzstandards zu 0, 80, 160, 320, 640 und 1280 ng BIT/ml in Pferdeserum;
- b) Testseren mit 180/200 und 600 ng BIT/ml in Humanserum;
- c) ^{125}J -Trypsin als Tracer (Aktivität am Herstellungstag nicht mehr als 5 μCi pro Kit);
- d) Anti-Trypsinserum von Kaninchen mit Puffersubstanz;
- e) Antikaninchen- γ -Globulin als zweiter Antikörper mit Puffersubstanz und Präzipitationsbeschleuniger;
- f) Tablette mit Phosphatpuffer für Waschlösung.

Die Proben (je 100 μl) werden nach Zugabe von 200 μl Tracer und 200 μl Anti-Trypsinserum für 16 bis 24 Stunden inkubiert. Nach Zugabe von 100 μl des zweiten Antikörpers wird für weitere 3 Stunden inkubiert. Danach wird 1 ml Waschlösung hinzugeführt, für 30 min bei 1000 g zentrifugiert und dekantiert. Die Aktivität des Rückstands wird im Szintillationszähler (Bohrlochprobenwechsler) gemessen. Proben, die weniger Counts aufweisen als der 1280 ng-Standard müssen mit Pferdeserum oder Puffer verdünnt und wiederholt werden. Der Kit hat 100 Plätze, das entspricht 42 Doppelbestimmungen von Proben netto.

3.4.5. Auswertung

Die Trypsinkonzentrationen und die gemessenen Aktivitäten der Referenzstandards werden in ein Koordinatensystem eingetragen und somit eine Standardkurve erstellt. Die Konzentrationen der Testseren und der Proben können nun abgelesen werden.

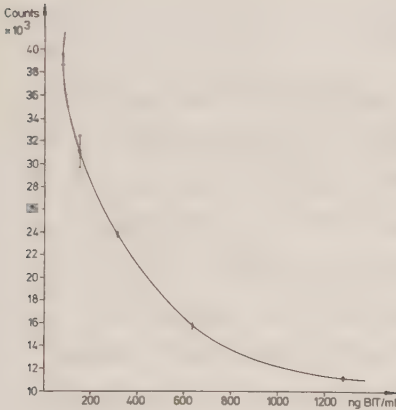


Abb. 3.4.5:

Typische Standardkurve

(Untere Nachweisbarkeits-

grenze 80, obere bei 1280 ng

BIT/ml)

3.4.6. Zuverlässigkeit des Kits

Der Kit zeigt im unteren Messbereich eine sehr hohe Zuverlässigkeit, im mittleren eine ausreichende. In neun Ansätzen mit 24 Testseren von 200 bzw. 180 ng/BIT/ml (Änderung durch den Hersteller) ergab sich eine durchschnittliche Konzentration von 188,7 ng BIT/ml bei einem rechnerischen Soll von 187,5. Die maximalen Abweichungen betrugen -17% und +25 %. Bei 24 Testseren von 600 ng BIT/ml lag der Durchschnitt bei 700,8, die Maxima bei 540 und 840 ng BIT/ml.

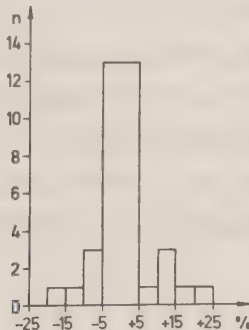
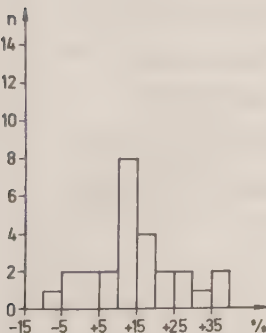


Abb. 3.4.6.:

Testseren: Abwei-

chung vom Soll-

wert 200/180 ng

BIT/ml (rechts)

bzw. 600 ng BIT/

ml (links);

n = 24

3.5. Ergebnisse

3.5.1. Sekretin-Pankreozymin-Test

Die Befunde der SP-Tests des Pankreaslabors wurden unverändert übernommen. Die Kriterien zur Auswertung der Ergebnisse sind von TYMPNER 1974 b veröffentlicht. Als pathologisch gelten Outputs von $< (x - 2s)$ der damals gefundenen Normalwerte. Ein reduzierter Output zeigte sich bei 5 Patienten. 4 von diesen hatten eine chronische Pankreatitis (Nr. 8, 21, 24 und 30), einmal bestand ein Zustand nach akuter Pankreatitis (Nr. 5). Vier Patienten hatten eine Fermentdissoziation, drei davon litten an chronischer Pankreatitis (Nr. 7, 12 und 25), einer an Colon spasticum (Nr. 19).

3.5.2. Enzymatische Amylasebestimmung im Serum

Bei allen Pankreasgesunden lagen die Basalwerte der Serumamylase unter der Normgrenze von 2700 U/l. Der Wert wurde in dieser Gruppe auch nach Stimulation nicht überschritten. Der Stimulationseffekt bei gesunden Probanden war so gering, daß in vielen Fällen ein Ansprechen auf Sekretin und Pankreozymin nicht erkennbar war.

Nur bei drei der untersuchten Patienten lag der Basalwert über der Normgrenze: Nr. 5 hatte als Entlassungsdiagnose Zustand nach akuter Pankreatitis, Nr. 12 chronische Pankreatitis und Patient 10 Leberepithelverfettung. Auf Stimulation reagierten neben diesen drei genannten Patienten auch Nr. 9, 15, 19, 20, 25, 28 und 32 mit Überschreiten des Normbereiches.

3.5.3. RIA Trypsin im Serum

Das Maximum der Elevation lag in den meisten Fällen bei 20 min nach Sekretingabe i.v. (S 20'), auch eine Probe zuvor oder danach. Es wurde daher als Stimulationswert immer S 20' benutzt. Überprüft man alle Aussagen, die aufgrund des S 20'-Wertes getroffen wurden, mit dem tatsächlichen Maximalwert, so ergibt sich in keinem Fall eine Änderung in der diagnostischen Aussage. Der weitere Kurvenverlauf ist leicht abfallend, mitunter auch gering ansteigend. Ein Bezug zur Pankreasfunktion konnte nicht erkannt werden. Somit erscheint die Bestimmung eines Basalwertes und eines Wertes 20 min nach Stimulation mit Sekretin vollauf ausreichend. Die Sekretin-Pankreozymin-Infusion erbringt keine weiteren Erkenntnisse.

Nach Kriterien, die in 3.6. diskutiert werden, zeigen die Patienten Nr. 2, 4, 5, 7, 12, 14, 17, 18, 19, 21 und 32 pathologische Basalwerte. Alle diese Patienten hatten auch nach Stimulation pathologische Ergebnisse, zudem noch die Patienten Nr. 9, 10, 15, 20, 21 und 27.

3.5.4. Entlassungsdiagnosen

Als Entlassungsdiagnosen ergaben sich bei 10 Patienten chronische Pankreatitis, z.T. mit Pankreasinsuffizienz, bei drei Patienten Zustand nach akuter Pankreatitis, einmal Verdacht auf akut rezidivierende Pankreatitis ohne funktionelle und pathologisch-anatomische Veränderungen, achtmal Colon spasticum, zweimal funktionelle Diarrhoen, je einmal sekundäre Malabsorption, Fettleber, Zöliakie,

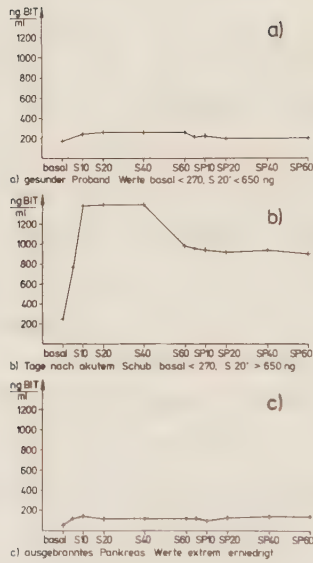


Abb. 3.5.3.

Typische Serumtrypsin-Kurven

Colon irritabile, Hyperurikämie, Ileitis Crohn und Ausschluß einer Leberzirrhose.

Die Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis stützt sich in erster Linie auf pathologische Ergebnisse im Sekretin-Pankreozymin-Test, teilweise konnte sie noch durch Sonographie und ERCP untermauert werden. Auf Zustand nach akuter Pankreatitis konnte unter anderem aufgrund der Anamnese (frühere Krankenhausaufenthalte wegen akuter Pankreatitis) erkannt werden.

3.6. Diskussion: Diagnostischer Wert des RIA-Trypsin

3.6.1. Festlegung der Vergleichsgrößen

Das schwierigste Problem dieser Arbeit liegt im Fehlen einer verbindlichen Vergleichsbasis zur kritischen Überprüfung der Aussagen aufgrund der Trypsinbestimmung. Auch liegen bislang zu Fragen der hier durchgeführten Arbeit - RIA vor und nach Stimulation mit Sekretin und Pankreozymin - keine Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen in der Literatur vor. Als Vergleichsgrößen wurden folgende vier Parameter zur Hilfe genommen, die in ihrer Aussagekraft jedoch zurückhaltend beurteilt werden müssen.

a) Sekretin-Pankreozymin-Test: er zeigt nur dann pathologische Werte, wenn bereits mehr als 50 % des exokrinen Pankreas ausgefallen sind; leichtere Affektionen und länger als wenige Wochen zurückbleibende Pankreatitiden werden nicht erkannt.

b) Serumamylase: sie ist regelmäßig nur dann erhöht, wenn sich aktuell eine akute Pankreatitis abspielt, oder, was zu Fehldeutungen führen kann, aus außerpankreatischen Ursachen.

c) Entlassungsdiagnosen: zur Findung siehe 3.5.4.

d) Anamnese: sie setzt sich aus Krankenblatteintragungen, Hausarzt- und Krankenhausentlassungsberichten und gezielter Patientenbefragung durch den Autor zusammen. Als ausreichend für eine positive Anamnese werden lang anhaltende, typische Beschwerden in Verbindung mit Alkoholabusus, gegebenenfalls mit außerpankreatischen Folgeerkrankungen gewertet. In vielen Fällen besteht jedoch die ein- oder mehrmalige Diagnose einer Pankreatitis durch vorbehandelnde Kliniken.

Sekretin-Pankreozymin-Test und Serumamylase spiegeln den Funktionszustand der Bauchspeicheldrüse, der durch Sekretionsleistung und Obstruktionsverhalten mitbestimmt wird, nur bedingt wider. Anamnesen sind durch ihre Subjektivität und wohl auch Lückenhaftigkeit ebenso wie die Diagnosen über eine ja/nein-Entscheidung hinaus nicht quantifizierbar. Da zudem die Zahl der Patienten und Untersuchungen relativ gering ist, mußte auf eine weiterreichende mathematische Auswertung der Serumtrypsin-Ergebnisse verzichtet werden. Vielmehr wurde versucht, durch eine geeignete Grenzziehung zwischen normalem und pathologischem Bereich möglichst viele Daten in Einklang zu bringen.

3.6.2. Vergleich der Ergebnisse des RIA-Trypsin mit anderen Parametern

Bei der Auswertung der Serumtrypsin-Ergebnisse wurde versucht, z.B. durch Differenzbildung von stimuliert zu basal oder durch Quotientenbildung oder durch eine Kombination von beidem zu schlüssigen Resultaten zu kommen. Die besten Ergebnisse erbrachte jedoch eine Auswertung, bei der ledig-

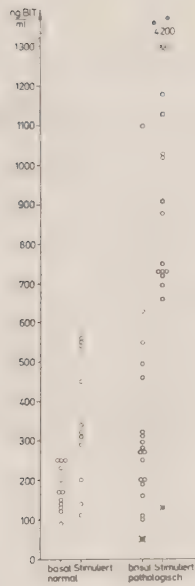


Abb. 3.6.2. a)

Punktediagramm: normale und pathologische Werte

Basalwerte sind nur bedingt, Stimulationenwerte dagegen sehr gut unterscheidbar zwischen normal und pathologisch

	Pat.Nr.	Serum- trypsin stimul.	Serum- trypsin basal	Sekretin- Pankreozy- min-Test	Serum- amylase basal	Serum- amylase stimul.	Diagnose	Anamnes
Gruppe 1	1	- 110	- 200	-	-	-	-	-
	3	- 340	- 250	-	-	-	-	-
	6	- 550	- 90	-	-	-	-	-
	11	- 140	- 120	-	-	-	-	-
	13	- 200	- 170	-	-	-	-	-
	16	- 250	- 170	-	-	-	-	-
	22	- 450	- 130	-	nicht bestimmt	nicht bestimmt	-	-
	27	- 295	- 235	-	-	-	-	-
	29	- 320	- 250	-	-	-	-	-
	31	- 540	- 140	-	-	-	-	-
Gruppe 2	4	+ 690	+ 290	-	-	-	+	+
	5	+ 1300	+ 1100	+	+	+	+	+
	7	+ 880	+ 630	0	-	-	+	+
	12	+ 730	+ 280	0	+	+	+	+
	15	+ 1020	- 180	0	-	+	+	+
	17	+ 1300	+ 550	nicht ge- lungen	-	-	+	+
	18	+ 1020	+ 460	nicht ge- lungen	-	-	+	+
	20	+ 750	- 115	-	-	+	+	+
	21	+ 4200	+ 495	+	-	-	+	+
	25	+ 720	- 160	-	-	+	+	+
Gruppe 3	8	130	50	+	-	-	+	+
Gruppe 4	24	- 560	- 250	+	-	-	+	+
	30	- 310	- 155	+	-	-	+	+
Gruppe 5	2	+ 730	+ 270	-	-	-	-	+
	9	+1180	- 100	-	-	+	-	+
	10	+1300	- 200	-	+	+	-	+
	14	+ 670	+ 310	-	-	-	-	+
	19	+1130	+ 330	0	-	+	-	+
	23	+ 910	- 195	-	nicht bestimmt	nicht bestimmt	-	+
	28	+1300	- 250	-	-	+	-	+
	32	+ 735	+ 270	-	-	+	-	+

Abb. 3.6.2. b)

Tabellarische Übersicht der RIA-Trypsin-Werte sowie der Bezugsparameter der Auswertung

+ pathologisch

- nicht pathologisch

0 Fermentdissoziation (nur SP-Test)

lich eine Grenzziehung bei 270 ng BIT/ml basal und 650 ng BIT/ml für Stimulationswerte vorgenommen wurde. Werte darunter gelten als normal, solche darüber als pathologisch. Alle Aussagen über Serumtrypsin-Ergebnisse beziehen sich auf diese Kriterien.

Die Ergebnisse lassen sich in fünf Gruppen zusammenfassen

Gruppe 1: normal nach Diagnose, Anamnese und S-Trypsin
n = 10; Nr. 1, 3, 6, 11, 13, 16, 22, 27, 29, 31.

Ø basal 175 (90 bis 250) ng BIT/ml

Ø S 20' 320 (110 bis 550) ng BIT/ml

Der SP-Test fiel in allen Fällen normal aus. In den Anamnesen fand sich in keinem Fall ein Hinweis auf Pankreaserkrankung, der über diffuse Oberbauchbeschwerden, auffälligen Stuhlgang oder mäßigen Alkoholgenuß hinausging.

Gruppe 2: pathologisch nach Diagnose, Anamnese, S-Trypsin
n = 10; Nr. 4, 5, 7, 12, 15, 17, 18, 20, 21, 25.

Ø basal 420 (115 bis 1100) ng BIT/ml

Ø S 20' 1260 (720 bis 4200) ng BIT/ml

In 5 dieser Fälle (Nr. 5, 7, 12, 15, 21) fiel der SP-Test positiv aus, in 2 Fällen (Nr. 17 = Nr. 18) gelang der SP-Test nicht, in 3 Fällen wurde die Diagnose u.a. aufgrund der Vorgeschichte gestellt: zweimal Zustand nach akuter Pankreatitis (Nr. 4, 15), einmal chronische P. (Nr. 20).

Gruppe 3: pathologisch nach Diagnose und Anamnese, Serumtrypsin extrem erniedrigt

n = 1; Nr. 8

basal 50, S 20' 130 ng BIT/ml

Diese extrem niedrigen Werte basal und nach Stimulation

lassen grundsätzlich auch die Deutung auf einen kerngesunden, den westlichen EB- und Genußgewohnheiten abholden Patienten zu. Da der Patient aber als ein starker Alkoholiker bekannt ist, der seit 1974 vier Schübe einer akuten Pankreatitis erlitt, muß ein ausgebranntes Pankreas angenommen werden (gemäß GULLICK 2.2.1.). Auch der Output im SP-Test war entsprechend niedrig.

Gruppe 4: pathologisch nach Diagnose und Anamnese, normal
nach Serumtrypsin

n = 2; Nr. 24, 30.

basal 250, 155; S 20' 560, 310 ng BIT/ml

In diese Gruppe fallen Patienten, die bei exokriner Pankreasinsuffizienz aufgrund von massivem Parenchymschaden "Pseudo-Normalwerte" bei der Serumtrypsin-Bestimmung erreichen. Die Bilanz der Organfunktion wird bestimmt durch die Obstruktion bei nur noch geringer Sekretionsleistung. Die Konstellation von exokriner Pankreasinsuffizienz, normalen Basalwerten und relativ geringer (normaler) Elevation läßt den Schluß auf ein eher ausgebranntes denn akut entzündetes Pankreas zu (gemäß GULLICK 2.2.1.). Dieser Grenzbereich mit falsch-negativen Serumtrypsin-Ergebnissen kann für sich allein nicht als solcher erkannt werden. Der Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, am besten mit einem Sekretin-Pankreozymin-Test, muß zusätzlich erbracht werden. Es ist die Aufgabe des Klinikers, die entsprechenden Patienten zu erkennen und der weiterführenden Diagnostik zuzuführen.

Gruppe 5: normal nach Diagnose

pathologisch nach Anamnese und Serumtrypsin

n = 8; Nr. 2, 9, 10, 14, 19, 23, 28, 32.

Ø basal 240 (110 bis 330) ng BIT/ml

Ø S 20' 1000 (670 bis 1300) ng BIT/ml

Diese Gruppe zeigt, daß die Trypsinbestimmung mit einem RIA eine bedeutende Bereicherung in der Pankreasdiagnostik darstellt. In nur einem Fall (Nr. 19) fiel der Sekretin-Pankreozymin-Test mit Fermentdissoziation pathologisch aus, ebenfalls ergab sich nur eine pathologische Serumamylase im Basalwert, immerhin 5 mal nach Stimulation. In allen acht Fällen bestanden jedoch anamnestische Hinweise auf Pankreaserkrankungen, die über unspezifische Beschwerden hinausgingen. Beispielsweise wurde bei Patient Nr. 2 = Pat. Nr. 23 im SP-Test 1975, also vor 3 Jahren eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen, noch 1976 war in einer zweiten Untersuchung der Output deutlich erniedrigt. Bei den jetzigen Untersuchungen ergaben sich im SP-Test Normalwerte, auch die Serumamylase war unauffällig, nur das Serumtrypsin war in beiden Fällen (Nr. 2 und 23), sowohl basal wie auch stimuliert, pathologisch.

In der Zusammenschau ergibt sich folgendes Bild, wobei nochmals auf das vorläufig relativ kleine Patientengut hingewiesen sei!

Die Bestimmung allein der basalen Trypsinwerte scheint auch für Screening-Untersuchungen von nur begrenztem Wert: Die angenommene obere Normgrenze wird von der Hälfte der Patienten mit pathologischem Stimulationswert "fälschlicherweise" nicht überschritten, zur anderen Hälfte liegen sie nur knapp darüber. Dagegen wird diese Grenze von einigen Patienten, bei denen sich kein Hinweis auf Pankreaserkrankung fand, fast erreicht. Es ist also nur im deutlich

pathologischen Fall eine Aussage möglich, nicht aber im negativen Fall. In den anderen Arbeiten (TEMLER und FELBER 1976, ELIAS und REDSHAW 1977) wird als obere Grenze des Normalen etwa 400 U/ml festgehalten. Nach unseren Ergebnissen besitzt die Bestimmung eines Stimulationswertes nach Sekretengabe (hierzu finden sich in der Literatur keine Referenzarbeiten) eine hohe Aussagekraft. Mit hoher Zuverlässigkeit werden akute Schübe von Pankreaserkrankungen erkannt. Wie keine andere Methode ist die Trypsinbestimmung mit einem RIA zudem in der Lage, auch geringfügige und länger zurückliegende Pankreasaffektionen aufzudecken. Die Untersuchung ist für den Patienten schonend und dauert für ihn nur etwa 25 Minuten. In vielen Fällen wird man dem Patienten und dem Sondenlabor den aufwendigen Sekretin-Pankreozymin-Test ersparen können. Patienten mit normalem Serumtrypsin auch nach Stimulation müssen bei weiter bestehendem klinischen und anamnestischen Verdacht auf Pankreasaffektion einem Sekretin-Pankreozymin-Test zugeführt werden (siehe Gruppe 3 in 3.6.2.).

3.7. Orientierende Untersuchungen bei Akutpatienten und im Duodenalsaft

ELIAS und REDSHAW 1977 fanden bei einem größeren Patientenkollektiv in allen Fällen von akuter Pankreatitis Serumtrypsinkonzentrationen, die zwischen dem 2,5 und 25-fachen über die Obergrenze des Normalen lagen. Eigene, orientierende Untersuchungen an 5 Patienten decken sich mit diesen Resultaten. Der kleinste Wert von 555 und der größte von 7800 ng BIT/ml wurden bei demselben Patienten im Verlauf

von 14 Tagen gefunden. Es bestehen erhebliche Schwankungen von Tag zu Tag, hinsichtlich der klinischen Bedeutung hätte aber auch der kleinste Wert der Untersuchungsreihe einen deutlichen Hinweis auf Pankreasaffektion gegeben. Der Schwerpunkt der Trypsinkonzentrationen lag bei 1000 bis 3000 ng BIT/ml.

Von einer Stimulation mußte aus verständlichen Gründen abgesehen werden.

Im Duodenalsaft wurde die Trypsinkonzentration nach Verdünnung bestimmt. Der Trypsingehalt ist hier etwa 100 bis 1000 mal höher als im Serum. Das Problem mit der Inhibition ist bei der enzymatischen Trypsinbestimmung im Duodenalsaft offensichtlich nicht so bedeutsam wie im Serum. Dennoch könnte hier ein weiteres Anwendungsgebiet des RIA liegen.

3.8. Zusammenfassung

Bei 29 Patienten mit Verdacht auf Pankreaserkrankung wurden parallel zum klassischen Sekretin-Pankreozymin-Test radioimmunologisch die Trypsinkonzentrationen basal und nach Stimulation untersucht.

Die Basalwerte der Serumtrypsinkonzentrationen lagen bei Pankreasgesunden im Mittel bei 175 ng BIT/ml mit Grenzwerten von 90 und 250 ng BIT/ml. Das Maximum nach Stimulation fand sich in normalen und pathologischen Fällen 20 Min. nach intravenöser Sekretin-Gabe (S 20'), höchstens eine Probe früher oder später. Die Werte lagen zwischen 110 und 550 ng BIT/ml. Die zusätzliche Sekretin-Pankreozymin-Infusion erbrachte keine weiteren Erkenntnisse. Der Kurvenverlauf nach S 20' ist leicht abfallend, mitunter auch gering ansteigend, ohne erkennbare Beziehung zur Pankreasfunktion.

Der vorläufigen Auswertung wurden die empirischen Grenzwerte von 270 ng BIT/ml basal und 650 ng BIT/ml nach Stimulation zugrunde gelegt.

In der Normalgruppe (unauffällig in sämtlichen Vergleichsparametern, nämlich SP-Test, Serumamylase, Bewertung der abschließenden klinischen Diagnose und Berücksichtigung der Anamnese sowie sämtlicher Sonderuntersuchungen einschließlich ERCP, Sonographie) ergab sich in keinem Fall eine Fehlaussage.

Bei in mehreren Parametern pathologischen Probanden (n = 10) ergab in sieben Fällen bereits die basale Trypsinkonzentration, in allen Fällen der stimulierte Wert die richtig diagnostische Aussage (durchschnittlich 420 ng BIT/ml basal und 1260 nach Stimulation).

Acht Patienten, bei denen die Vergleichsuntersuchungen keine sicher pathologischen Befunde erbrachten, wurden in der Entlassungsdiagnose als pankreas-gesund eingestuft. Diese acht Patienten hatten sämtlich in unseren Untersuchungen nach Stimulation pathologische Werte (basal vier normal, vier pathologisch), wobei in allen acht Fällen abgelaufene Pankreaserkrankungen anamnestisch belegt werden konnten. Dieser diagnostische Zugewinn wird als das wichtigste Ergebnis der Arbeit betrachtet.

In drei Fällen bringt die Serumtrypsinbestimmung allein mehrdeutige Ergebnisse, einerseits bei extrem erniedrigten Werten des ausgebrannten Pankreas, sowie im Fall der Obstruktion bei reduzierter Sekretion.

Zusätzliche orientierende Untersuchungen bei Patienten mit akuter Pankreatitis zeigten die bekannt stark erhöhten basalen Trypsinkonzentrationen (zwischen 555 und 7800 ng BIT/ml) mit erheblichen Schwankungen von Tag zu Tag. Auf die Stimulation mußte hier verzichtet werden.

Die Qualitätskontrolle des RIA zeigte in 9 Ansätzen mit 24 Testseren im unteren Meßbereich eine sehr hohe Zuverlässigkeit (durchschnittliche Konzentration von 188,7 ng BIT/ml) bei einem rechnerischen Soll von 187,5 mit maximalen Abweichungen von -17 und +25 %, im mittleren eine ausreichende, bei hohen Konzentrationen muß verdünnt werden.

Als Vorteil des geprüften Verfahrens gegenüber dem technisch aufwendigen SP-Test ist der Verzicht auf die tiefe Duodenalsondierung hervorzuheben. Die Belästigung der Patienten beschränkt sich auf zwei Blutentnahmen basal und 20 Min. nach alleiniger Sekretin-Stimulation.

AMMANN, R.: Die Differentialdiagnose zwischen akut-reversibler und chronisch-progressiver Pankreatitis
Schweiz.Med.Wschr. 98 (1968) 744

AMMANN, R.: Enzymdiagnostik der Pankreaserkrankungen
Schweiz.Med.Wschr. 99 (1969) 504

AMMANN, R., A.AKOVBIANTZ, P.DEYHLE, P.HAHNLOSER, F.LARGIADER, J.WELLAUER: Diagnose und Therapie der chronischen Pankreatitis
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 2057

BAYLISS, W.M., E.H.STARLING: The mechanism of pancreatic secretion
J.Physiol. 28 (1902) 325

BECK, I.T.: The role of pancreatic enzymes in digestion
Am.J.Clin.Nutr. 26 (1973) 311

BECK, I.T.: Diagnosis of chronic pancreatic disease
Clin.Biochem. 9 (1976) 121

BECKER, V., M.STOLTE: Klinische Pathologie des Pankreas
Med.Welt 27 (1976) 901

BECKER, V.: Pathologisch-anatomische Grundlagen entzündlicher und tumoröser Pankreaserkrankungen
Therapiewoche 27 (1977) 4929

BLEYL, U., G.DÖHNERT, W.W.HÖPKER, W.HOFMANN: Allgemeine Pathologie
HTB 163, Springer-Verlag, Berlin 1975

BODE, J.C.: Zur Ätiologie und Pathogenese bei der akuten und chronischen Pankreatitis
Therapiewoche 28 (1978) 6859

BOSSECKERT, H., K.RATHMANN, S.RATHMANN: Bestimmung des - Antitrypsins und des Gesamtinhibitors zur Pankreasdiagnostik
Z.ges.Inn.Med. 26 (1971) 113

BRAY, W.E.: Clinical Laboratory Methods
CV Mosby Co. (1957) 349

BURTON, P., D.G.EVANS, A.A.HARPER, H.T.HOWAT, S.OLEESKY, J.E.SCOTT: A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin
Gut 1 (1960) 111

BURTON, P., E.M.HAMMOND, A.A.HARPER, H.T.HOWAT, J.E.SCOTT:
Serum amylase and serum lipase in man after administration
of secretin and pancreozymin
Gut 1 (1960) 125

CHERRY, J.S., L.A.CRANDALL: The specificity of pancreatic
lipase: its appearance in blood after pancreatic injury
Am.J.Physiol. 100 (1932) 266

COMFORT, M.W., A.G.STEINBERG: Pedigree of family hereditary
chronic relapsing pancreatitis
Gastroent. 21 (1952) 54

CREUTZFELDT, W.: Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des
Pankreas
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 70 (1964) 781

CREUTZFELDT, W., H.SCHMIDT: Aetiologi and pathogenesis of
pancreatitis
Scand.J.Gastroent. 5 (1970) 47

CREUTZFELDT, W., H.FEHR, H.SCHMIDT: Verlaufsbeobachtungen
und diagnostische Verfahren bei der chronisch-rezidivieren-
den Pankreatitis
Schweiz.Med.Wschr. 100 (1970) 1180

CREUTZFELDT, W.: Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse
in: Gross, R., P.Schölmerich, Lehrbuch der Inneren Medizin
Schattauer Verlag (1977)

DOERR, W., P.B.DIEZEL, K.H.GRÖZINGER, H.G.LASCH, W.NAGEL,
J.A.ROSSNER, M.WANKE, F.WILLIG: Pathogenese der experimen-
tellen autodigestiven Pankreatitis
Klin.Wschr. 43 (1965) 125

DOMSCHKE, W.: Quantitative Analyse der exkretorischen Pankreas-
funktion
in: Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse
Thieme Verlag (1976)

DORNBERGER, G.R., M.W.COMFORT, E.E.WOLLAEGER: Total fecal
solids, fat and nitrogen. A study of patients with chronic
relapsing pancreatitis
Gastroent. 11 (1948) 691

DUANE, W.C., R.FRERICHS, M.D.LEVITT: Simultaneous study of the metabolic turnover and renal excretion of salivary amylase-125 J and pancreatic amylase 131 J in the baboon
J.Clin.Invest. 51 (1972) 1504

DÜRR, H., R.SCHNEIDER, J.C.BODE: Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl zur Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in: "Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse"
Thieme Verlag (1976)

DYCE, B., B.J.HAVERBACK: Serum trypsin inhibitors in the normal and in patients with acute pancreatitis
Am.J.Gastroent. 34 (1960) 481

ELIAS, E., M.REDSHAW, T.WOOD: Diagnostic importance of changes in circulating concentrations of immunoreactive trypsin
Lancet 2 (1977) 66

FORELL, M.M., H.STAHLHEBER, F.SCHOLZ: Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas
Dtsch.Med.Wschr. 90 (1965) 1128

FRIDHANDLER, L., J.E.BERK, K.A.MONGOMERY, D.WONG: Column chromatographic studies of isoamylases of human serum, urine and milk
Clin.Chem. 20 (1974) 547

FRITSCH, W.P., R.D.HAURATH, H.KLEIN, T.U.HAUSAMEN: Stuhlgewicht und -fett, 14 CO₂-Exhalationstest in: "Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse"
Thieme Verlag (1976)

GORIYA, Y., M.HOSHI, N.ETANI, K.KIMURA, M.SHICHIRI, Y.SHIGETA: Dynamic study of exocrine function of the pancreas in diabetes mellitus with scintigraphy using 75 Se-methionine
J.Nucl.Med. 16 (1975) 270

GOWENLOCK, A.H.: Tests of exocrine pancreatic function
Ann.Clin.Biochem. 14 (1977) 61

GULLICK, H.D.: Increased plasma proteolytic activity due to arinine amidase in patients with pancreatitis
N.Engl.J.Med. 268 (1963) 851

GULLICK, H.D.: Differentiation of trypsin-like enzymes in human plasma
Clin.Chem. 18 (1972) 1385

GULLICK, H.D., M.K.SCHAUBLE: SD unit system for standardized reporting and interpretation of laboratory data
Am.J.Clin.Pathol. 57 (1972) 517

GULLICK, H.D.: Relation of the magnitude of blood enzyme elevation to severity of exocrine pancreatic disease
Am.J.Dig.Dis. 18 (1973) 375

HARPER, A.A., H.S.RAPER: Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine
J.Physiol. 102 (1943) 115

HAVERBACK, B.J., B.DYCE, H.F.BUNDY, S.K.WIRTSCHAFTER, H.A.EDMONDSON: Proteinbinding of pancreatic proteolytic enzymes
J.Clin.Invest. 41 (1962) 972

HAVERBACK, B.J., B.J.DYCE, P.J.GUTENTAG, D.W.MONTGOMERY: Measurement of trypsin and chymotrypsin in stool
Gastroent. 44 (1963) 588

HÜR, G., J.DRESSLER, G.BUTTERMANN, K.KEMPEN, H.W.PABST, H.LANGHAMMER: Verfahren der Nuklearmedizin bei Pankreasaffektionen
Therapiewoche 28 (1978) 6908

HOFMANN, A.F., B.BORGSTRÖM: Physico-chemical state of lipids in intestinal content during their digestion and absorption
Fed.Proc. 21 (1962) 43

HUNDESHAGEN, H.: Pankreas
in: "Handbuch der Medizinischen Radiologie XV/2, Nuklearmedizin, Teil 2, Diagnostik, Therapie, klinische Forschung (Redigiert von Hundeshagen, H.)"
Springer-Verlag Berlin (1978)

IVY, A.C., E.OLDBERG: A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation
Am.J.Physiol. 86 (1928) 599

JANOWITZ, H.D., F.HOLLANDER: An exocrine-endocrine partition of enzymes in the digestive tract
Gastroent. 17 (1951) 591

JORPES, J.E., V.MUTT: Cholecystokinin and pancreozymin, one single hormone?
Acta Physiol.Scand. 66 (1966) 196

JORPES, J.E., V.MUTT: Cholezystokinin (CKK) - Physiologie und klinische Anwendung
Klin.Wschr. 48 (1970) 65

KALSER, M.H., C.A.LEITE, W.D.WARREN: Fat assimilation after massive distal pancreatectomy
N.Engl.J.Med. 279 (1968) 570

KAPLAN, E., B.D.EDIDIN, R.C.FRUIIN, L.A.BAKER: Intestinal absorption of iodine 131-labelled Triolein and oleic acid in normal subjects and in steatorrhea
Gastroent. 34 (1958) 901

KAYASSEH, L., K.GYR: Die Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion durch orale Verabreichung von N-Benzoyl-L-Tyrosyl-PABA
in: "Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse"
Thieme Verlag (1976)

KIRSHEN, R., E.E.GAMBILL, H.L.MASON: Comparison of urinary and serum amylase values following pancreatic stimulation in patients with and without pancreatic disease
Gastroent. 48 (1965) 579

KNOBLAUCH, M.: Exokrines Pankreas
in: "Bühlmann, A.A., E.R.Froesch (Herausgeber) Pathophysiologie"
HTB 101, Springer-Verlag 1976

KRÖNERT, E., F.WOLF: Der gegenwärtige Stand der Pankreas-szintigraphie
Leber, Magen, Darm 2 (1972) 82

LAGERLÖF, H.O.: Pancreatic function and pancreatic disease studied by means of secretion
Acta Med.Scand. Suppl.128 (1942)

LAGERLÖF, H.O.: A secretion test with high doses of secretin and correction for incomplete recovery of duodenal juice
Gastroent. 52 (1967) 67

LESSER, P.B., A.L.WARSHAW: Differentiation of pancreatitis from common bile duct obstruction with hyperamylasämie
Gastroent. 68 (1975) 636

LEVINE, R.J.: Enhancement of the amylase-creatinine clearance ratio in disorders other than acute pancreatitis
N.Engl.J.Med. 292 (1975) 329

LEVITT, M.D., M.RAPOPORT, S.R.COPPERBAND: The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis and macroamylasemia
Ann.Intern.Med. 71 (1969) 919

LUNDH, G.: Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: A simple and reliable new test
Gastroenterology 42 (1962) 275

MARKS, I.N., S.BANK, E.M.AIRTH: Pancreatic replacement therapy in the treatment of pancreatic steatorrhoea
Gut 4 (1963) 217

NARDI, G.L.: Serum trypsin determination in pancreatic disease
J.Lab.Clin.Med. 52 (1958) 66

PHILLIP, J.: Chronische Pankreatitis
Med.Welt 27 (1976) 287

PREISER, H.: Modification of an assay for trypsin and its application for the estimation of enteropeptidase
Clin.Chem.Acta 59 (1975) 169

RICK, W.: Zur Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas
Acta Gastroent.Belg. 28 (1965) 389

RICK, W., T.U.HAUSAMEN: Continuous method for the determination of serum lipase activity
Clin.Chem. 14 (1968) 796

RICK, W.: Der Sekretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der Pankreasinsuffizienz
Internist 11 (1970) 110

RICK, W.: Pankreasenzyme in Serum und Harn
in: "Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse"
Thieme-Verlag (1976)

ROMERO, F., F.W.PAIRENT, H.E.APPERT, J.M.HOWARD: The twenty-four hour excretion of trypsin and trypsinogen in the urine
Ann.Surg. 176 (1972) 3

ROSENBERG, J.R., N.FRIEDLAND, H.D.JANOWITZ, D.A.DREILING:
The effect of age and sex upon human pancreatic secretion of fluid and bicarbonate
Gastroent. 50 (1966) 191

SALE, J.K., D.M.GOLDBERG, B.THJORDLEIFSSON, K.G.WORMSLEY:
Trypsin and chymotrypsin in duodenal aspirate and faeces in response to secretin and cholecystokinin-pancreozymin
Gut 15 (1974) 132

SARLES, H.: Review: Alcoholism and pancreatitis
Scand.J.Gastroent. 6 (1971) 193

SAXON, E.I., W.C.HINKLEY, W.C.VOGEL, L.ZIEVE: Comparative value of serum and urinary amylase in the diagnosis of acute pancreatitis
Arch.Intern.Med. 99 (1957) 607

SCHNEIDER, R., H.K.DÜRR, J.C.BODE: Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl für die Erfassung einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 1449

SCHULTIS, K., E.WAGNER, E.VOSSKÖHLER: Erfahrungen mit Lipasebestimmungen im Serum für die Diagnostik akuter und chronischer Pankreaserkrankungen
Schweiz.Med.Wschr. 99 (1969) 602

SCHWABE, A.D., F.J.COZZETTO, L.R.BENNETT, S.M.MELINKOFF:
Estimation of fat absorption by monitoring of expired radio-active carbon dioxide after feeding a radioactive fat
Gastroent. 42 (1962) 285

SCHWERT, G.W., Y.TAKENAKA: A spectrophotometric determination of trypsin and chymotrypsin
Biochem.Biophys.Acta 16 (1955) 570

SPIEKERMANN, A.M., P.PERRY, N.C.HIGHTOWER, F.F.HALL:
Chromogenic-substrate method for demonstrating multiple forms of alpha-amylase after electrophoresis
Clin.Chem. 20 (1974) 324

STANLEY, M.M., S.J.THANNHAUSER: The absorption and disposition of orally administered ¹³¹I-labelled neutral fat in man
J.Lab.Clin.Med. 34 (1949) 1634

SUN, D.C.H., H.SHAY: Pancreozymin-secretin test: Combined study of serum enzymes and duodenal contents in the diagnosis of pancreatic disease
Gastroent. 38 (1960) 570

TEMLER, R.S., J.P.FELBER: Radioimmunoassay of human plasma trypsin
Biochem.Biophys.Acta 445 (1976) 720

TIETZ, N.W., E.A.FIERECK: A specific method for serum lipase determination
Clin.Chem.Acta 13 (1966) 352

TYMPNER, F., S.DOMSCHKE, W.DOMSCHKE, M.CLASSEN, L.DEMLING: Reproducibility of response of secretin and secretin plus pancreozymin in man
Scand.J.Gastroent. 9 (1974) 377

TYMPNER, F., W.DOMSCHKE, H.KOCH, L.DEMLING: Sekretin-Pankreozymin-Test
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 1611

TYMPNER, F., S.DOMSCHKE, W.DOMSCHKE, L.DEMLING: Die hydrokinetische und ekbolische Pankreasfunktion
Fortschr.Med. 12 (1975) 627

VAN DER HOEDEN, R., P.WETTENDORFF, A.DELCOURT: Limits of the evocative pancreatic function test in the diagnosis of low-grade pancreatitis
Gut 14 (1973) 763

WALLER, S.L.: The Lundh test in the diagnosis of pancreatic disease
Gut 16 (1975) 657

WARSHAW, A.L.: Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis
N.Engl.J.Med. 292 (1975) 325

ZUM WINKEL, K.: Nuklearmedizin
Springer-Verlag HTB 167 (1975)

WOLF, F.: Nuklearmedizinische Untersuchungen - Szintigraphische und funktionsdynamische Verfahren
in: "Domschke, W., H.Koch (Herausg.) Gastroenterologie, Methodik und Bewertung"
Thieme-Verlag (1979)

WORNING, H., S.MÜLLERTZ, E.HESS THAYSEN, H.O.BANG:
pH and concentration of pancreatic enzymes in aspirates from the human duodenum during digestion of a standard meal
Scand.J.Gastroent. 2 (1967) 23

YOUNGS, G.R.: Radioselenium in duodenal aspirate as an assessment of pancreatic exocrine function
Br.Med.J. 2 (1971) 252

Richard Scheithauer
Schoppershofstr. 20
8500 Nürnberg - 20

L e b e n s l a u f

=====

- 11.1.1954 Geboren zu Gleiwitz als Sohn von Christa Scheithauer,
 Büroangestellte und
 Walter Scheithauer, Elektrotechniker
- 1960 - 1964 Volksschule An der Wiesenstraße, Nürnberg
- 1964 - 1970 Dürer math.-nat. Gymnasium Nürnberg. Abgang mit
 Oberstufenreife
- 1970 - 1973 Lehre als Chemielaborant bei Energie- und Wasserver-
 sorgung AG Nürnberg. Erfolgreicher Abschluß
- 1971 - 1973 Privater Abendkurs, der auf das Abitur vorbereitete
- 1973 Abitur als Externer am Dürer math.-nat.
 Gymnasium Nürnberg
- 1974- 1976 Studium der Medizin an der Universität Würzburg
- 1976 - 1980 Studium der Medizin an der Universität Erlangen
- 10.6.80 Approbation
- 1977 Eheschließung

Nürnberg den 27.6.80

R. Schit



